

(51)

Int. Cl. 2:

A 61 K 37/54

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DE 26 38 088 A1

(11)

Offenlegungsschrift 26 38 088

(21)

Aktenzeichen: P 26 38 088.1-41

(22)

Anmeldetag: 24. 8. 76

(43)

Offenlegungstag: 2. 3. 78

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31) —

(54)

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von verbesserten Arzneizubereitungen, die Lipase nicht-tierischen Ursprungs enthalten

(71)

Anmelder: Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler, 6000 Frankfurt

(72)

Erfinder: Schindler, Herward, Dr., 6384 Schmitten; Gretscher, Wolfgang, Dr., 6000 Frankfurt; Orth, Helmut, Dr., 6450 Hanau; Steinmetz, Günter, Dr., 6000 Frankfurt

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 26 38 088 A1

2. 76 809 809/118

12/80

8. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen gemäß einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lipase und 10 - 50 Gewichtsteile (bezogen auf 100 g der Endzubereitung) einer Mischung aus 70 - 90 % Lactose; 8 - 20 % Molkenprotein; 0,1 - 0,3 % Milchfett; 0,1 - 5 % Molkenmineralstoffe und 0,1 - 3 % Wasser (% = Gewichtsprozente), sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfs- und Zusatzstoffe miteinander vermischt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltene Mischung zu Tabletten verpreßt.
10. Verwendung einer Mischung aus 70 - 90 % Lactose, 8 - 20 % Molkenprotein, 0,1 - 3 % Milchfett, 0,1 - 5 % Molkenmineralstoffe und 0,1 - 3 % Wasser (% = Gewichtsprozente) zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen die Lipase nicht-tierischen Ursprungs enthalten, wobei 10 - 50 Gewichtsteile dieser Mischung, bezogen auf 100 g Endzubereitungsgewicht, verwendet werden.
11. Verwendung einer Mischung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Süßmolkenpulver verwendet wird.

PAT/Dr. Stm-he
23.8.76

809809/0118

- 2 -

4

2638088

50 % aufweisen. Austausch der angegebenen Zusatzstoffe durch andere in der Galenik übliche Zusatzstoffe ändert an dieser Aktivitätsminderung nichts.

Es wurde nun gefunden, daß sich die Stabilität der Lipase entscheidend verbessern läßt, wenn die lipasehaltigen Zubereitungen 10 - 50 Gewichtsteile, vorzugsweise 20 - 40 Gewichtsteile (bezogen auf 100 g der Zubereitung) einer Mischung enthalten, die sich aus folgenden Bestandteilen zusammensetzt: 70 - 90 %, vorzugsweise 82 - 86 % Lactose; 8 - 20 %, vorzugsweise 11 - 13 % Molkenprotein; 0,1 - 3 %, vorzugsweise 0,2 - 0,5 % Milchfett; 0,1 - 5 %, vorzugsweise 1 - 2 % Molkenmineralstoffe und 0,1 - 3 %, vorzugsweise 0,5 - 2 % Wasser (% = Gewichtsprozente).

Unter Molkenprotein oder Serumprotein versteht man die Proteine, die sich in der unerhitzten Milch nach Ausfällung des Caseins (durch Elektrolyte, besonders Wasserstoffionen oder Lab) befinden. Dieses Milchserumprotein, hat beispielsweise folgende Zusammensetzung: 55 - 65 % β_1 und β_2 -Lactoglobulin, 13 - 22 % α -Lactalbumin, 16 - 25 % Immunglobuline und 3 - 4 % Serumalbumin.

Milchfett besteht aus den Triglyceriden gesättigter und ungesättigter Fettsäuren. Die Fettsäurezusammensetzung (in Gewichtsprozent) ist beispielsweise folgende: Buttersäure 2 - 8, vorzugsweise 3,6 - 5,5; Capronsäure 1 - 3, vorzugsweise 1,5 - 2; Caprylsäure 0,1 - 2, vorzugsweise 0,5 - 1; Caprinsäure 0,1 - 5, vorzugsweise 0,3 - 2,5; Laurinsäure 1 - 5, vorzugsweise 2,0 - 2,6; Myristinsäure 5 - 15, vorzugsweise 9,5 - 12; Palmitinsäure 25 - 40, vorzugsweise 28 - 38;

- 3 -

809809/0118

ORIGINAL INSPECTED

Vorzugsweise werden als erfindungsgemäßes Stabilisierungsmittel 10 - 50 Gewichtsteile, insbesondere 20 - 40 Gewichtsteile (bezogen auf 100 g Tablettengewicht) Süßmolkenpulver verwendet. Süßmolkenpulver ist ein gängiges Handelsprodukt und wird beispielsweise durch Sprühtrocknung von Molke (Süßmolke) hergestellt (siehe Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, 12. Band (1960) Seite 518). Siehe auch E. Wegelin Netherlands Milk and Dairy Journal 5, 263/73 (1951); S.G. Wiechers, ebenda 6, 127/36 (1952); S.G. Wiechers, A.H. Willem, Nederlandse Centrale Org. voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek, DBP 819 194, 1949; Food 23, 166/71 (1954).

Das verwendete Süßmolkenpulver stellt ein Gemisch aus 70 - 90 %, vorzugsweise 82 - 86 % Lactose, 8 - 20 %, vorzugsweise 11 - 13 % Molkenprotein, 0,1 - 3 %, vorzugsweise 0,2 - 0,5 % Milchfett, 0,1 - 5 %, vorzugsweise 1 - 2 % Molkenmineralstoffe und 0,1 - 3 %, vorzugsweise 0,5 - 2 % Wasser dar (% bedeutet stets Gewichtsprozente).

Erfindungsgemäß wird eine Lipase nicht-tierischen Ursprungs stabilisiert. Insbesondere handelt es sich hier um Lipase aus Pflanzen, beispielsweise aus Ricinusbohnen oder Lipase aus Mikroorganismen, beispielsweise aus Pilzen wie Rhizopus arrhizus, Rhizopus nigricans, Rhizopus oryzae, Rhizopus delemar, Aspergillusarten wie Aspergillus niger, Aspergillus oryzae oder Welchia perfringens, Mycotorula lipolytica, Candida cylindracea, Geotrichum candidum.

Bezogen auf 100 g Gewicht der Zubereitung enthalten diese im allgemeinen 0,5 - 5 Gewichtsteile, vorzugsweise 0,8 - 2, insbesondere 0,8 - 1,5 Gewichtsteile Lipase. Vorzugsweise werden 30 - 40 Gewichtsteile Molkenpulver pro 1 Gewichtsteil Lipase verwendet.

- 8 -

besitzt, das eine um pH 7 das andere um pH 3,5. Sie verhält sich sowohl in der Papierelektrophorese, in der Polyacrylamidgelektrophorese als auch in der Chromatographie an Sephadexsäulen wie ein einziges Protein und nähert sich in ihrer Wirkungsweise insbesondere auf Triglyceride der Pankreas-Lipase. (Weitere Eigenschaften siehe Bull. Soc. Chim. Biol. 1966, 48 Nr. 6, Seite 756 - 766.) Eine Aktivitätssteigerung dieser Lipase kann durch eine weitere Reinigung über eine Sephadexkolonne G 100 (in destilliertem Wasser) erhalten werden, wonach man ein Produkt erhält mit einer Aktivität von 11.000.000 Einheiten/g (siehe Bull. Soc. Chim. Biol. 1968, 50 Nr. 11, Seite 2179 --2182).

Das erfindungsgemäße Stabilisierungsmittel bewirkt insbesonder eine Verbesserung der Haltbarkeit von Lipase, beim Zusammenbringen und/oder Mischen mit in der Pharmazie verwendeten Hilfs- und Zusatzstoffen, insbesondere solchen mit oberflächenaktiven Eigenschaften wie Aluminiumhydroxyd, Aluminiumhydroxyd-Gel Aluminiumoxyd (siehe H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 1971, Seite 43, 44), Aerosil, Magnesiumcarbonat, Aluminiumsalzen (Aluminium-trisilikate, Aluminiumphosphate).

Die lipasehaltigen erfindungsgemäßen Arzneimittel können darüber hinaus noch weitere Enzyme enthalten, insbesondere proteolytisch wirksame Pilzenzyme und Amylasen. Vorzugsweise kommen hierbei Proteasen und Amylasen in Betracht, wie sie beispielsweise in Enzymkonzentraten aus Aspergillus-Arten, beispielsweise aus *Aspergillus oryzae* oder auch *Aspergillus parasiticus* vorliegen.

des Substrats mit Wasser- oder Pufferlösung, Ausfällung - gegebenenfalls nach Vakuumkonzentration (bei möglichst tiefen Temperaturen) - mit Lösungsmitteln wie Aceton, Äthanol, Methanol, Isopropanol und so weiter oder mit Ammoniumsulfat, Trocknen und Pulverisierung des Fällungsproduktes. Nach Standardisierung mit üblichen indifferenten Substanzen wie Zucker, Glucose, Milchzucker, Stärke, Kieselgur und so weiter, werden die Produkte in den Handel gebracht. Es ist jedoch auch die Herstellung nach dem Submers- oder Tiefkulturverfahren in der hierfür üblichen Weise unter Verwendung von beispielsweise Aspergillusarten, insbesondere *Aspergillus oryzae* möglich.

Es ist weiterhin möglich, den erfundungsgemäßen Lipase-Zubereitungen andere Wirkstoffe zuzufügen.

Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 - 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff., H.v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aulendorf i. Württ. 1971.

beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantrioleat, Lecithin, Acacia, Tragacanth, polyoxyäthyliertes Sorbitanmonooleat, polyoxyäthylierte Fette, polyoxyäthylierte Oleotriglyceride, linolierte Oleotriglyceride, Polyäthyleneoxyd-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren. Polyoxyäthyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyäthyleneketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 - 40 und insbesondere zwischen 10 - 20 liegt.

Solche polyoxyäthylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste enthalten mit Äthyleneoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Äthyleneoxyd pro Mol Glycerid).

Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnusöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl (siehe auch Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete 1971, Seite 191 - 195).

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calciumhydrogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Geschmackskorrigenzien, Antioxydantien und Komplexbildnern (zum Beispiel Äthylendiaminetetraessigsäure) und dergleichen möglich. Gegebenenfalls kann auch mit physiologisch verträglichen Säuren oder Puffern auf einen bestimmten pH-Bereich eingestellt werden.

Die galenische Handhabung der erfindungsgemäßen Zubereitung erfolgt nach den üblichen Standardmethoden. Beispielsweise

- 12 -

2638088

74

Die Enzym-Kombination ist sowohl im sauren Bereich als auch im alkalischen Bereich des Verdauungstraktes voll wirksam und ermöglicht damit eine optimale Aufschließung der Nahrung.

Die erfindungsgemäße Zubereitung hat den Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit der vollaktiven Enzyme. Die Wirkung tritt bereits unmittelbar im Magen nach der Vermischung mit dem Speisebrei ein, ohne Verzögerung durch Zerfalls- oder Auflösezeiten.

- 13 -

809809/0118

76

auf die Dialkylpolysiloxanmenge), Silicagel bzw. Siliciumdioxid aktiviert sein. Hierzu kommt bei spielsweise das in der Deutschen Offenlegungsschrift 2 408 290, Seite 3 beschriebene Siliciumdioxid in Betracht.

Unter dem Begriff "aktive Tonerde" werden pulverförmige Oxyde, Oxydhydrate, Hydroxyde und basische Salze des Aluminiums verstanden, die nicht weniger als 40 % Al_2O_3 enthalten (siehe Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, dritte Auflage, Band 4, Seite 545/546 und Band 13, Seite 356). Insbesondere handelt es sich um ein Aluminiumhydroxyd-Gel, welches durch Fällung von Aluminiumsalz-Lösungen (zum Beispiel Sulfat-Lösungen) mit Ammoniumcarbonat oder Natriumcarbonat und Trocknen des Filterkuchens erhalten wird. (Gehalt an Al_2O_3 nicht weniger als 47 %, vorzugsweise 50 - 60 %.) Der pH einer 4 %igen (Gewicht/Volumen) Suspension in CO_2 -freiem Wasser, soll nicht über 10,0 liegen. Solche Aluminiumhydroxyd-Gele sind zum Beispiel unter der Bezeichnung "Teg" im Handel.

Bei der hochdisper sen Kieselsäure handelt es sich um eine Kieselsäure, die durch Hydrolyse von Siliciumtrachlorid in der Wasserstoff-Flamme erhalten wird (Aerosil). Beispielsweise hat eine solche Kieselsäure folgende Kenngrößen: Oberfläche (m^2/g) nach BET: 50 - 225, vorzugsweise 120 - 225 bzw. 170 - 225; mittlere Grösse der Primärteilchen in Millimikron: 12 - 30, vorzugsweise 12 - 16; Schüttgewicht (normale Ware) in g/Liter: ca. 60; Stampfvolumen (normale Ware nach DIN 53 194) in ml/100 g: 1500 - 2000, vorzugsweise 1700 - 2000; pH-Wert (nach DIN 53 200) in 4 %iger wässriger Dispersion: 3,5 - 4,3, vorzugsweise 3,6 - 4,3. -

809809/0118

- 15 -

17

2638088

- 16 -

78

Die Mischung I/2 wird mit der Zuckerlösung angefeuchtet und in einem geeigneten Mischer (z. B. Diosna) intensiv durchgearbeitet.

Danach werden ca. 0,8 kg entmineralisiertes Wasser hinzugegeben. Die Wassermenge ist ebenso wie die Mischzeit so zu bemessen, dass eine gleichmässig durchfeuchte Masse entsteht.

Die feuchte Masse wird durch eine Granuliermaschine (3 - 4 mm) gegeben und bei 60 - 65° C getrocknet.

Die trockene, grobkörnige Masse wird durch eine Siebvorrichtung mit 1,2 mm Maschenweite gegeben.

= Granulat für die
Enzym-Kautabletten

Relative Feuchtigkeit des getrockneten Granulats:
Maximal 10 %.

II. Herstellung der Enzym-Pressmasse für 80.000 Tabletten

- 1) 0,84 kg Talkum
- 0,04 kg Hochdisperse Kieselsäure
- 0,20 kg Vanillin
- 0,60 kg Caramel-Aroma
- 1,68 kg

werden gesiebt (Maschenweite 0,5 mm) und anschliessend in einem geeigneten Mischer gemischt.

= Mischung II/1

809809/0118 - 17 -

6) 79,96 kg Mischung II/4
10,80 kg Sorbit getrocknet
101,24 kg Granulat für Enzym-Kautabletten
192,00 kg

werden in einem geeigneten Mischer gemischt (z. B.
Turbula; Turbula-Fass ca. 370 Liter Inhalt, 1 Stunde
bei 10 Umdrehungen/Minute).

= Pressfertige Masse

Relative Feuchte der pressfertigen Masse: Maximal 22 %.
Schüttvolumen: 100 g = ca. 140 ml.

III. Pressvorgang

Aus der pressfertigen Masse werden Tabletten mit einem
Gewicht von 2,4 g mittels einer Exzenter- oder Rundlauf-
presse hergestellt.

Die folgenden Tablettenformulierungen werden analog
Beispiel 1 hergestellt:

Beispiel 2

Tablettenformulierung

Lipase S 60 aus Rhizopus arrhizus	20	mg
Süssmolkepulver	850	mg
Saccharose	528	mg
Saccharin Natrium	2,5	mg
Sorbit	135	mg
Hochdisperse Kieselsäure	44	mg
Talkum	60,5	mg
Vanillin	2,5	mg
Caramel-Aroma	7,5	mg
	1650,0	mg

- 20 -

2638088
21

22

Beispiel 5

Tablettenformulierung

Lipase S 60 aus Rhizopus arrhizus	20	mg
Enzym-Konzentrat aus Aspergillus oryzae	100	mg
Dimethylpolysiloxan	250	mg
Aktiviert mit Kieselgel	13	mg
Aluminiumhydroxid-Gel	500	mg
Süssmolkepulver	750	mg
Saccharose	515	mg
Saccharin-Natrium	2,5	mg
Sorbit	135	mg
Hochdisperse Kieselsäure	44	mg
Talkum	60,5	mg
Vanillin	2,5	mg
Caramel-Aroma	<u>7,5</u>	mg
	2400,0	mg

- 21 -

809809/0118